心理科学进展 2019, Vol. 27, No. 1, 60–69
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00060

奖赏环路与阿片成瘾：喙内侧被盖核的调节作用*

吴 静[1] 崔睿思[1] 孙翠翠[2] 李新旺[1]
([1]首都师范大学心理学院，北京 100037) ([2]华中师范大学心理学院，武汉 430079)

摘 要 喙内侧被盖核(RMTg)位于腹侧被盖区(VTA)的尾部，富含抑制性的 γ-氨基丁酸(GABA)能神经元。RMTg 是中脑边缘多巴胺系统的一个综合调节器。它的 GABA 能神经元接受外侧缰核(LHb)的输入，然后投射到 VTA 多巴胺能神经元，进而抑制多巴胺的释放。这三个脑区是奖赏环路的重要组成部分，其中 RMTg 在阿片类物质激活的奖赏环路中尤为重要。阿片类物质主要通过抑制 RMTg GABA 能神经元使 VTA 多巴胺能神经元去抑制，进而激活奖赏系统。因此，RMTg 有望成为治疗药物成瘾(尤其是阿片成瘾)的一个重要靶点。此外，胆碱类物质作用于 RMTg 的毒蕈碱受体能够抑制阿片类物质诱导的奖赏效应。未来研究应深入探讨 RMTg 调控的负性奖赏环路，这对弱化觅药动机、促进消退和戒断具有重要意义。

关键词 奖赏环路；喙内侧被盖核；GABA 能神经元；外侧缰核；阿片成瘾
分类号 B845

1 引言

药物成瘾是一种慢性反复发作的脑疾病，用药失去控制、高觅药动机以及明知有不良后果仍持续用药是其核心特征(American Psychiatric Association, 2013)。停药后个体会出现持久的负性情绪状态。阿片类物质是临床上常用的止痛药，然而其强烈的奖赏特性能够导致成瘾(Fields & Margolis, 2015)。在亚洲，以娱乐为目的的阿片类物质的使用量仍居首位(World Health Organ, 2010)。阿片成瘾人数的不断增长引发了严重的健康、社会和经济问题，此类药物的过量使用还会致死。因此，阿片成瘾的神经机制备受关注。

阿片成瘾与中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system)密切相关(Juarez & Han, 2016)。近年来研究发现，喙内侧被盖核(rostromedial tegmental nucleus, RMTg)是多巴胺系统重要的抑制控制中心，它在阿片成瘾中的作用受到重视。RMTg 位于腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的尾部，也被称为腹侧被盖区尾部(tVTA) (Kaufling, Veinante, Pawlowski, Freund-Mercier, & Barrot, 2009)。它包括从 VTA 的尾状边缘到脚桥被盖核(pedunculopontine tegmental nuclei)的喙状边缘这一区域(Jhou, Geisler, Marinelli, Degarmo, & Zahm, 2009; Kaufling et al., 2009)。早期的研究只是把 RMTg 作为 VTA 的一部分。后来，越来越多的研究证据显示，两者无论是在解剖学上还是在功能上都存在异质性(Sanchez-Catalan, Kaufling, Georges, Veinante, & Barrot, 2014)。RMTg 富含 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)神经元(>75%) (Kaufling & Aston-Jones, 2015)，缺乏多巴胺能神经元(Jhou, Geisler, et al., 2009)。然而，VTA 中主要是多巴胺能神经元(55%~65%)，也包含 30%左右的 GABA 能神经元(Pignatelli & Bonci, 2015)。RMTg 和 VTA 分别加工厌恶和奖赏刺激，在调控奖赏环路中发挥相反的作用(Hong, Jhou, Smith, Saleem, & Hikosaka, 2011)。因此，RMTg 开始被作为一个独立的脑区进行研究。本文首先梳理 RMTg 与奖赏环路的关系，尤其是 RMTg 在负性奖赏环路中的枢纽作用，然后论述阿片类物质成瘾的机制和以 RMTg 为靶点治疗阿片成瘾的初期研究。

2 奖赏环路与 RMTg

2.1 奖赏环路

奖赏环路是由几个皮层和亚皮层区域构成的

收稿日期：2018-05-03
* 国家自然科学基金项目(31470989)。
通信作者：李新旺, E-mail: lixw701@sina.cn

一个复杂网络，参与奖赏加工的各个方面(Haber & Knutson, 2009)，包括编码奖赏效价、奖赏预期错误和奖赏动机凸显等，并调控奖赏相关行为。奖赏环路可以区分为正性奖赏环路和负性奖赏环路：前者促进奖赏学习及相关行为；后者编码厌恶信息，抑制奖赏效应。

2.1.1 正性奖赏环路

中脑边缘多巴胺系统是奖赏环路的中心(Haber & Knutson, 2009)。该系统主要起源于两个脑区：VTA 和黑质致密部。VTA 多巴胺能神经元主要投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)。这些通路是正性奖赏环路的重要组成部分。此外，基底外侧杏仁核的谷氨酸能神经元不能直接投射到 VTA，但它可以通过伏隔核(Johnson, Aylward, Hussain, & Totterdell, 1994)实现间接投射。内侧前额叶皮层对 VTA 和伏隔核都有投射(Juarez & Han, 2016)，它们共同构成了正性奖赏环路(图 1)。其中，VTA 富含多巴胺能神经元，是调控奖赏功能的主要区域(Bowers, Chen, & Bonci, 2010)。除了自然奖赏外，它在药物成瘾诱导的奖赏效应中也发挥重要作用。几乎所有成瘾药物(如尼古丁、酒精类、阿片类和大麻类等)都会直接或间接作用于该区域的多巴胺能神经元(Ikemoto & Bonci, 2014)，增加神经元放电和多巴胺的释放量。

VTA 多巴胺能神经元编码奖赏的三种不同状态：“符合预期”、“比预期更好”或“比预期更糟”的奖赏(Pignatelli & Bonci, 2015)。“比预期更好”或“比预期更糟”的奖赏分别是正预期错误和负预期错误。预期错误通常被大脑用来精炼和优化随后的反应，并学习新的行为策略以满足需求。VTA 多巴胺能神经元表现出两种放电模式：单峰放电和高频放电。预期的奖赏会使这些神经元产生单峰放电，正预期错误会导致高频放电，负预期错误则使放电停止(Pignatelli & Bonci, 2015)。也就是说，多巴胺能神经元被奖赏或奖赏预期线索激活，被奖赏缺失抑制(Hong et al., 2011)。而且，这类神经元的高频放电(即编码正预期错误)在奖赏效应中发挥重要作用。Steinberg 等人(2013)通过光遗传学方法证明，多巴胺能神经元和预期错误之间存在因果关系。此方法采用基因操作技术使特定类型的神经元表达光敏感通道蛋白。这类蛋白在不同波长的光照刺激下选择性地让阳离子或者阴离子通过，改变膜电位，进而选择性地兴奋或抑制这类神经元的活性(Miesenböck, 2009)。在实验中，给予奖赏的同时，用波长为 473 nm 的蓝光刺激视紫红质通道蛋白 2 (channelrhodopsin-2, ChR2)激活多巴胺能神经元模拟正预期错误，足以使线索诱导的奖赏-寻求行为持续增加。实际上，大部分多巴胺能神经元编码的信号与高频放电产生的正预期错误一致。正预期错误的编码可以作为“教”的信号，并带来正强化(Fields & Margolis, 2015)。这些神经元放电还足以在没有外部线索诱导的情况下重新激活先前消退的觅食行为(Adamantidis et al., 2011)。由此可知，VTA 多巴胺能神经元在奖赏编码、学习和动机中扮演重要角色。

VTA 多巴胺能神经元投射到伏隔核，用于编码奖赏效价和动机凸显(Fields & Margolis, 2015)；投射到内侧前额叶皮层，主要是调节执行控制；投射到基底外侧杏仁核，提高对奖赏背景的联想学习(Russo & Nestler, 2013)。研究发现，高频放电的多巴胺能神经元位于 VTA 内侧后部，并投射到内侧前额叶皮层、伏隔核核部或伏隔核内侧壳部。相反，单峰放电的多巴胺能神经元位于 VTA 外侧和黑质致密部，并投射到伏隔核外侧壳部和背侧纹状体(Lammel et al., 2008)。这表明不同放电模式的多巴胺能神经元位于 VTA 的不同区域，然后投射到不同的脑区发挥作用。此外，不同类型的刺激也会出现类似的效应。奖赏刺激选择性地影响那些投射到伏隔核内侧壳部的多巴胺能神经元，而厌恶刺激选择性地影响那些投射到内侧前额叶皮层的多巴胺能神经元。相反，奖赏和厌恶两种刺激都能影响那些投射到伏隔核外侧壳部的多巴胺能神经元活性(Lammel, Ion, Roeper, & Malenka, 2011)。对此可能的解释是，多巴胺系统的每个奖赏通路受到不同的动机相关刺激的影响。

2.1.2 负性奖赏环路

外侧缰核(lateral habenula, LHb)被认为是负性奖赏环路的中心，在奖赏环路的负反馈中发挥重要作用(Hong & Hikosaka, 2008; Matsumoto & Hikosaka, 2007)。LHb 接收来自苍白球(globus pallidus)、下丘脑和前扣带回等脑区的输入，然后直接和间接投射到 VTA 的多巴胺能神经元(Petzel, Bernard, Poller, & Veh, 2017)。LHb 和 VTA 的投射是双向的，即 VTA 也可以投射到 LHb 抑制其神

经元活性(Stamatakis et al., 2013)。这些通路共同构成了负性奖赏环路(图 1)。LHb 和中脑多巴胺能神经元在奖赏调控中发挥相反的作用。LHb 主要编码负预期错误，被非奖赏预期目标激活，被奖赏预期目标抑制(Hong & Hikosaka, 2008)。使用 fMRI 研究人类奖赏相关脑区的激活情况也发现，当出现负预期错误时缰核处于激活状态(Salas, Baldwin, de Biasi, & Montague, 2010)。进一步的研究还显示，LHb 也会被厌恶刺激和意外的奖赏缺失所激活(Matsumoto & Hikosaka, 2009)，参与厌恶信息的加工，调节厌恶刺激诱导的行为反应。

来自 LHb 的输入可以抑制多巴胺系统。用单脉冲刺激(0.5 mA, 200 ms)大鼠的 LHb，可以短暂抑制 97%的 VTA/黑质致密部多巴胺能神经元的活性(Ji & Shepard, 2007)。同样的发现也出现在用单个双脉冲刺激(100 mA, 0.2 ms)猴子 LHb 的实验中：在电刺激后的 10 至 40 ms，该脑区 82%的多巴胺能神经元被显著抑制(Matsumoto & Hikosaka, 2007)。虽然电刺激的强度和持续时间不尽相同，但结果都表现出强烈的抑制作用。这可能是 LHb 和多巴胺系统对奖赏和非奖赏刺激作出相反反应的原因。简而言之，LHb 通过抑制多巴胺能神经元，进而实现负性奖赏调控。因此，LHb-VTA 通路被认为是负性奖赏环路的重要组成部分(Hong et al., 2011)。然而，LHb 富含兴奋性的谷氨酸能神经元，不可能直接抑制多巴胺能神经元，这说明此作用需要一个介于 LHb 和 VTA 之间的抑制性转换器(Lavezzi & Zahm, 2011)来实现。先前研究发现，中脑多巴胺能神经元会被 GABA 能神经元抑制(Ji & Shepard, 2007; Steffensen, Svingos, Pickel, & Henriksen, 1998)。单独激活 $GABA_A$ 受体可以抑制多巴胺能神经元的爆发性放电，而阻断该受体则促进神经元放电(Lobb, Wilson, & Paladini, 2010; Paladini, Celada, & Tepper, 1999)。所以，LHb 的谷氨酸能神经元被认为是通过 GABA 能神经元的转换来调控 VTA 的多巴胺能神经元。近年来发现，GABA 能神经元多积聚在 RMTg 上(Kaufling & Aston-Jones, 2015)。因此，RMTg 成为这一中间转换器的最佳候选者，受到许多研究者的关注。

2.2 RMTg 是奖赏环路的中间转换器

RMTg 接受来自 LHb 的密集输入。LHb 的轴突(>55%)末端多与 RMTg GABA 能神经元直接发生联系(Balcita-Pedicino, Omelchenko, Bell, & Sesack, 2015)。RMTg 接受到来自 LHb 的刺激后，大约 80%的 GABA 能神经元表达 c-Fos (Lammel et al., 2012)。足底电击及其相关的条件性刺激也会诱导这两个脑区表达 c-Fos。c-Fos 的表达有助于编码厌恶信息(Jhou, Fields, Baxter, Saper, & Holland, 2009)。不过，损伤缰核脚间束后，对这一效应的抑制只在使用低强度的电击中被发现，即 LHb 只调节 RMTg GABA 能神经元对轻度厌恶刺激的反应(Hong et al., 2011)。进一步的研究发现，将小鼠暴露在厌恶刺激下，LHb 的兴奋性冲动会传递到 RMTg。使用光遗传学方法激活这一通路，则在 RMTg GABA 能神经元中产生兴奋性突触后电流，为 RMTg 和 VTA 提供厌恶信号(Jennings et al., 2013; Jhou et al., 2013)。这也会诱导强烈的条件性位置厌恶(Lammel et al., 2012)、增加回避行为以及抑制正强化、促进负强化(Stamatakis & Stuber, 2012)。通过损伤 LHb 或 RMTg、或者用光遗传学方法选择性失活 RMTg，都可以消除回避行为(Jhou et al., 2013)。这些研究表明，LHb-RMTg 通路主要用于传递负性奖赏信号并增加回避行为。

RMTg 密集投射到 VTA 并抑制多巴胺能神经元的活性。它的大多数神经元轴突优先作用于 VTA 多巴胺能神经元的树突(Balcita-Pedicino et al., 2015)。通过 RMTg 注射顺行示踪剂或 VTA 注射逆行示踪剂来探究 RMTg-VTA 通路，在 VTA 轴突中检测到顺行示踪剂，在 76%的 RMTg 胞体中检测到逆行示踪剂(Jalabert et al., 2011)。其他研究同样也发现，VTA 多巴胺能神经元主要接收来自 RMTg GABA 能神经元的输入(Matsui, Jarvie, Robinson, Hentges, & Williams, 2014; Matsui & Williams, 2011)。另外，RMTg 的 GABA 能神经元对多巴胺能神经元起抑制作用。使用电生理学(Jalabert et al., 2011; Lecca, Melis, Luchicchi, Muntoni, & Pistis, 2012)和光遗传学方法(Matsui et al., 2014)激活 RMTg，均能强烈抑制 VTA 多巴胺能神经元的放电频率。损伤大鼠的 RMTg 后，这种抑制作用消失，VTA 多巴胺能神经元的放电增加，大鼠的自发活动也增多(Brown et al., 2017)。由此推测 RMTg 的抑制机制可能是：刺激 RMTg 使 GABA 能神经元末端释放 GABA，与 VTA 多巴胺能神经元上的对应受体结合，打开离子通道，导致突触后电位超极化。

RMTg 是 LHb 和 VTA 之间的转换器。它把

来自LHb谷氨酸能的兴奋性信号转化为GABA能的抑制性信号(Jhou, Geisler, et al., 2009), 进而抑制 VTA 多巴胺能神经元的活性。对啮齿类动物的研究发现, 刺激 LHb 可以激活 RMTg GABA 能神经元, 使投射到伏隔核壳部的多巴胺能神经元产生抑制性突触后电流(Lammel et al., 2012)。在施加厌恶刺激(重复足底电击、预期电击线索、食物剥夺或奖赏缺失)后, RMTg 表现出激活; 在出现奖赏或奖赏预期线索后, RMTg 受到抑制(Jhou, Fields, et al., 2009; Sánchez-Catalán et al., 2017)。对灵长类动物的研究也发现, RMTg 接受来自 LHb 的兴奋输入, 再投射到轴突末端的多巴胺能神经元。RMTg 被非奖赏预期目标激活, 被奖赏预期目标抑制, 这种负性奖赏调节与 LHb 类似, 但与 VTA 多巴胺能神经元相反(Hong et al., 2011)。这些结果表明, RMTg 将 LHb 编码的负预期错误信号传递到 VTA, 抑制多巴胺系统的奖赏效应。此外, Brown 等人(2017)为 RMTg 是中间转换器这一观点提供了直接的证据支持。神经兴奋性毒素喹啉酸(Quinolinic acid)可以显著减少 RMTg 中阳性细胞的数量, 同时又可保留邻近区域的细胞。用其损伤 RMTg 后再激活 LHb, 结果发现受抑制的多巴胺能神经元减少, 同时抑制持续时间缩短, 多巴胺能神经元的放电增加。在旷场实验中, RMTg 受损大鼠的自发活动也增加。

综上所述, RMTg 主要参与负预期错误、厌恶信息加工以及运动控制。来自广泛大脑区域(最主要的是 LHb)的厌恶刺激信息汇聚到 RMTg, 再传递至 VTA, 使多巴胺系统表现出相反的奖赏效应和行为活动。把这些结构作为一个通路来考虑, RMTg 被认为是汇聚和整合多通道信号到多巴胺系统的一个枢纽(Bourdy & Barrot, 2012), 是奖赏系统的一个综合调节器(Brown et al., 2017; Lavezzi & Zahm, 2011)。来自 LHb 的负性奖赏信号通过 RMTg 传递到多巴胺系统, 抑制正性奖赏环路(Hong et al., 2011), 构成一条关键的负性奖赏调控通路(见图 1)。

3　阿片类物质作用于 RMTg 影响奖赏环路

奖赏环路功能异常是药物成瘾最重要的神经机制。研究者们认为, 药物成瘾可能是通过抑制负性奖赏环路和激活正性奖赏环路而导致的(Lecca et al., 2011)。药物成瘾的一个核心特征是明知有负面和不愉快的后果仍持续觅药和用药, 这可能是由于调节厌恶的负性奖赏环路受到抑制。多年来对阿片类物质成瘾机制的研究为这些观点提供了大量的证据支持。

阿片类物质的止痛和奖赏效应均与 μ-阿片受体有关。μ-阿片受体在树突和突触前表达, 通过打

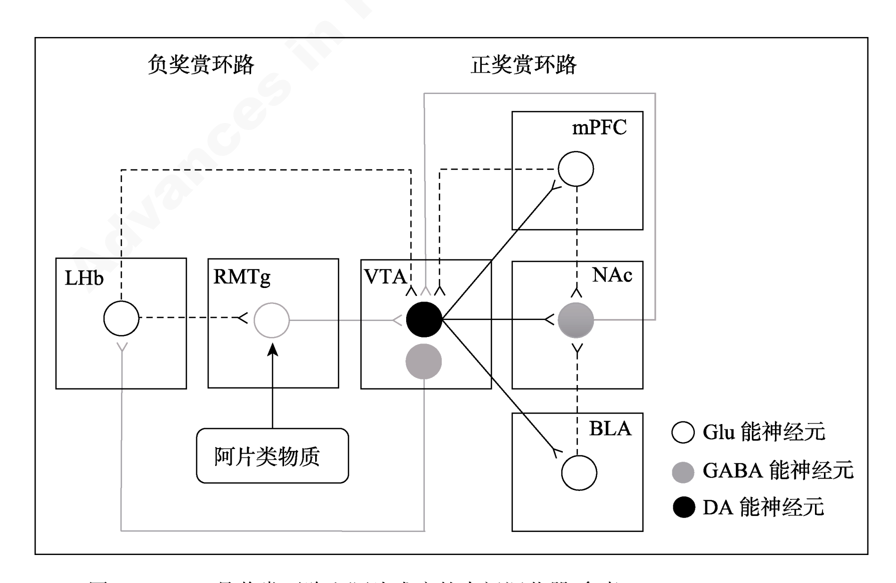


图 1　RMTg 是奖赏环路和阿片成瘾的中间调节器(参考 Juarez & Han, 2016)
LHb, 外侧缰核; RMTg, 喙内侧被盖核; VTA, 腹侧被盖区; mPFC, 内侧前额叶皮层; NAc, 伏隔核; BLA, 基底外侧杏仁核; Glu, 谷氨酸; GABA, γ-氨基丁酸; DA, 多巴胺。

开膜上的钾离子通道导致超极化或者通过减少突触前囊泡释放相应的神经递质，抑制神经元活性(Fields & Margolis, 2015)。早期研究者们认为，阿片成瘾的机制是，这类物质直接激活中脑边缘多巴胺系统。但是，Gysling 和 Wang (1983)发现，给药后 VTA 中的非多巴胺能神经元受到抑制。据此猜测，阿片类物质可能是通过抑制这些神经元间接增加多巴胺能神经元的活性。随后的研究证明，阿片类物质激活 μ-阿片受体后会抑制 GABA 能神经元，使 VTA 多巴胺能神经元去抑制，从而增加多巴胺的释放(Johnson & North, 1992)。此后，这一通路一致被认为是阿片成瘾的关键机制。投射到 VTA 多巴胺能神经元上的 GABA 抑制性突触后电流主要通过三条路径产生：VTA 中间神经元、伏隔核和 RMTg。在离体实验中，选择性激活这三个脑区中的 GABA 能神经元即可产生抑制性突触后电流。然后，使用剂量为 1 μmol 的吗啡进行抑制。结果检测到 RMTg 中产生的抑制性突触后电流减少了 46%，伏隔核中减少了 18%，VTA 中间神经元产生的此类电流几乎未受影响(Matsui et al., 2014)。使用 μ-阿片受体激动剂脑啡肽(DAMGO)也检测到类似的抑制作用，并且随着脑啡肽剂量的增加，抑制作用逐渐增强。由于阿片类物质对 RMTg 的抑制作用是三个中最为重要的。所以，该脑区在阿片成瘾中的作用，近年来受到广泛关注。

RMTg 中富含 GABA 能神经元，μ-阿片受体在这些神经元上高度表达(Jhou, Geisler, et al., 2009; Sanchez-Catalan et al., 2014; Wasserman, Tan, Kim, & Yeomans, 2016)。通过外周注射和 RMTg 定位注射阿片类物质后，RMTg GABA 能神经元的放电频率显著降低(Lecca et al., 2012; Matsui & Williams, 2011)，而 VTA 多巴胺能神经元的放电频率增加(Lecca et al., 2011)。阿片类物质对 RMTg 的这种抑制作用与 $GABA_A$ 受体激动剂(如蝇蕈醇)的效果类似。向 RMTg 中注射蝇蕈醇，其与 $GABA_A$ 受体结合后打开氯离子通道，实现超极化，选择性地抑制 GABA 能神经元。结果发现，VTA 多巴胺能神经元的放电频率和爆发率都增加，还可以阻断注射到 VTA 的吗啡对多巴胺能神经元的激活作用(Jalabert et al., 2011)。这说明阿片类物质主要作用于 RMTg 上的 μ-阿片受体，两者结合后可能打开 $GABA_A$ 控制的氯离子通道，进而抑制 GABA 能神经元。此外，RMTg GABA 能神经元也会被 μ-阿片受体激动剂抑制。例如，给予 μ-阿片受体激动剂脑啡肽后，RMTg GABA 能神经元的自发放电大幅减少，并且膜电位超极化。然而，使用 κ-和 δ-阿片受体激动剂并未发挥这一作用。采用电刺激和光遗传学方法激活 RMTg，可以诱发多巴胺能神经元上 $GABA_A$ 的抑制性突触后电流，同样这一作用只被 μ-阿片受体激动剂所抑制(Matsui & Williams, 2011)。这些结果证明，阿片类物质作用于 μ-阿片受体，抑制 RMTg GABA 能神经元，进而实现对 VTA 多巴胺能神经元的激活作用。因此，RMTg 是阿片类物质的重要作用靶点，RMTg 到 VTA 的功能联结是中脑奖赏系统和阿片成瘾的关键通路。

行为研究发现，RMTg 调节阿片类物质在奖赏行为和自发活动中的作用。自发活动是接近行为的关键成分。奖赏和接近行为处于稳态的协调加工过程中。正性奖赏操作可以促进接近行为，而负性奖赏操作则抑制正在进行的接近行为，并诱导厌恶情绪(Ikemoto & Bonci, 2014)。由此可知，激活正性奖赏环路会诱导自发活动，反之会抑制自发活动。研究发现，与其他脑区相比，内吗啡肽 1 (endomorphin-1)通过自身给药方式注入 RMTg 导致的自身给药率最高；同时，内吗啡肽 1 注入 RMTg 而非其他脑区产生了条件性位置偏爱。这一效应与 RMTg 注射 $GABA_A$ 受体激动剂蝇蕈醇的效应类似(Jhou, Fields, et al., 2009)。VTA 后侧注射吗啡延长了两次海洛因自身给药的时间间隔。其中，把吗啡注射到 RMTg 时，两次自身给药的间隔时间最长。这说明吗啡作用于 RMTg 时，大鼠获得了最强的满足感，这一脑区是吗啡强化工具性行为(instrumental behavior)最有效的部位(Steidl, Myal, & Wise, 2015)。此外，RMTg 注入吗啡(Steidl, Dhillon, Sharma, & Ludwig, 2017)或者 μ-阿片受体激动剂脑啡肽(Kotecki et al., 2015)，啮齿类动物的自发活动也显著增加。Kotecki 等人(2015)给小鼠的 VTA 和 RMTg 注射四种剂量(0.01 nmol、0.1 nmol、1 nmol 和 10 nmol)的脑啡肽。随着剂量的增加，自发活动呈先上升后下降的趋势。其中注射到 VTA 的脑啡肽剂量为 1 nmol 时自发活动达到最大值，而注射到 RMTg 的剂量仅为 0.1 nmol 时即可达到最大值。这说明 RMTg 对阿片类物质的反应更敏感。

总的来说, 阿片类物质主要通过抑制 RMTg GABA 能神经元, 使 VTA 多巴胺能神经元去抑制, 进而激活正性奖赏环路(图 1)。这一作用诱导的行为表现是自身给药、条件性位置偏爱和自发活动显著增加, 最终导致阿片类物质成瘾。简而言之, RMTg 是奖赏环路和阿片成瘾的中间调节器。

4 RMTg 的 GABA 能神经元和胆碱能受体在阿片成瘾中的作用

阿片成瘾的主要机制是阿片类物质作用于 RMTg 的 μ-阿片受体, 抑制 GABA 能神经元活性, 进而激活中脑边缘多巴胺系统。目前已有研究者开始根据这一机制寻求治疗阿片成瘾的新方法, 关注的靶点主要集中在 RMTg 的 GABA 能神经元和毒蕈碱型胆碱能受体(M 胆碱受体)。

4.1 RMTg 的 GABA 能神经元在阿片类物质戒断中的作用

近期的研究探讨了 RMTg 在阿片类物质戒断中的贡献, 发现急性和慢性吗啡戒断对 RMTg GABA 能神经元的去抑制作用有不同影响。

急性戒断导致吗啡对 RMTg GABA 能神经元的抑制作用失效。Sánchez-Catalán 等人(2017)发现, 纳洛酮催促吗啡戒断会诱导 RMTg 的 μ-阿片受体阳性(15%)和阴性(85%)细胞表达 c-Fos。这说明戒断期间, 在 RMTg 中可能存在直接和间接机制。阳性细胞的表达被认为是直接诱导的, 阴性细胞的表达可能是通过 RMTg 输入和多突触环路间接诱导的。再者, RMTg GABA 能神经元的放电频率(Kaufling & Aston-Jones, 2015)和 $GABA_A$ 抑制性突触后电流(Matsui et al., 2014)在纳洛酮催促戒断的大鼠和正常大鼠之间无显著差异。也就是说, 纳洛酮戒断使吗啡对这些神经元的抑制作用减弱, 这些神经元趋于正常化, 即恢复对多巴胺能神经元的抑制能力。

慢性吗啡戒断后 RMTg GABA 能神经元仍受抑制。Kaufling 和 Aston-Jones (2015)发现, 慢性吗啡戒断(2 周)大鼠的这些神经元的放电频率与吗啡依赖大鼠类似, 都显著低于正常大鼠。通过光遗传学方法激活 RMTg, 发现其抑制了正常大鼠和慢性戒断大鼠的 VTA 多巴胺能神经元。然而, 通过注射 $GABA_A$ 受体激动剂(蝇蕈醇)抑制 RMTg GABA 能神经元, 却只增加了正常大鼠而非慢性戒断大鼠的多巴胺能神经元的活性。这说明 RMTg 对多巴胺能神经元的抑制能力在持续戒断期间仍被保留, 但是去抑制能力受损。换而言之, 戒断状态下 RMTg 会持续抑制多巴胺能神经元的活性。厌恶信号传入会激活 RMTg 抑制多巴胺系统; 但奖赏信号传入却不能消除 RMTg 对多巴胺能神经元的去抑制作用, 无法激活多巴胺系统。其结果导致慢性戒断大鼠维持长久的负性情绪状态。这可能是成瘾药物戒断后出现负性情绪体验的主要原因。

关于 RMTg 对吗啡耐受性作用的研究却得出了不一致的结论。慢性吗啡戒断 1 周, 随后用纳洛酮进行急性戒断, RMTg 对吗啡的抑制作用表现出局部耐受性(Matsui et al., 2014)。然而, Kaufling 和 Aston-Jones (2015)却发现, 给正常组、吗啡依赖组和吗啡戒断组(戒断 2 周)急性注射吗啡和选择性 μ-阿片受体激动剂脑啡肽, 三组动物的 RMTg 放电频率均出现了相当程度地降低。这说明三个组的 RMTg GABA 能神经元受到吗啡的抑制效应无差异, 即无耐受性(Kaufling & Aston-Jones, 2015)。不一致的结果可能是由于两者的测量方法不同, 前者是离体测量, 而后者是在体测量。至于 RMTg 对吗啡是否有耐受性还需要更多的研究来证实。

4.2 RMTg 的 M 胆碱受体在阿片成瘾中的作用

先前的研究发现, VTA 中的胆碱能信号会影响阿片类物质诱导的奖赏效应。例如, VTA 定位注射 M 胆碱受体拮抗剂, 东莨菪碱完全阻断了吗啡诱导的多巴胺的释放(Steidl, Miller, Blaha, & Yeomans, 2011), 阿托品阻断了吗啡诱导的条件性位置偏爱(Rezayof, Nazari-Serenjeh, Zarrindast, Sepehri, & Delphi, 2007)。那么, RMTg 中的胆碱能系统是否会出现类似或相反的作用呢? 近年来, 有学者对此研究发现, 胆碱能在 VTA 和 RMTg 中作用相反。将吗啡和阿托品联合注射到 VTA 中, 完全抑制了吗啡诱导的自发活动; 但注射到 RMTg, 自发活动却显著增加(Steidl, Dhillon, et al., 2017)。换而言之, 在阿片类物质诱导的奖赏效应中, VTA 的胆碱能系统起激活作用, 而 RMTg 的胆碱能系统起抑制作用。这有可能成为治疗阿片成瘾的新思路。

另有实验考察了 M 胆碱受体的不同亚型如何影响吗啡对 RMTg 的抑制作用。运用化学基因法将非内源性 M_5 受体基因转录到小鼠的 VTA 或

RMTg 神经元中，结果发现，在外周注射两种吗啡剂量(10 和 30 mg/kg)下，M_5转录到 VTA 的小鼠自发活动都增加了一倍多，M_5转录到 RMTg 的小鼠自发活动被显著抑制，减少了 64%到 83%。这说明相同的 M_5基因转录到 RMTg 中产生了显著的抑制行为效应，与其在 VTA 中的激活效应相反(Wasserman, Wang, Rashid, Josselyn, & Yeomans, 2013)。同样的方法又用于研究 M_3 和 M_4 受体在 RMTg 中的表达。结果显示，M_3 和 M_4受体都在 μ-阿片受体标记的神经元附近被发现，M_4受体的比例高于 M_3 受体。用 N-氧化氯氮平(clozapine-N-oxide)激活在 RMTg 中表达的两种受体会产生完全相反的效应。激活 M_3受体会增强 RMTg GABA 能神经元的活性，减少外周注射吗啡诱导的自发活动；而激活 M_4 受体则会抑制这类神经元的活性，增加自发活动(Wasserman et al., 2016)。其他研究进一步探讨 M 胆碱受体如何影响 RMTg 定位注射吗啡的作用。RMTg 联合注射吗啡和 M_3-选择性拮抗剂 4-DAMP，结果吗啡诱导的自发活动显著增加。不过，联合注射吗啡和 M_4-选择性拮抗剂托吡卡胺(Tropicamide)，自发活动并未改变(Steidl, Dhillon, et al., 2017)。这些结果表明，RMTg 中 M 胆碱受体的不同亚型在阿片类物质激活的奖赏效应中发挥不同作用。激活 M_3 和 M_5受体可能起抑制作用，而激活 M_4 受体可能发挥相反作用或者未发挥作用。

以上研究表明，RMTg 的 M 胆碱受体在阿片类物质诱导的奖赏效应中起重要作用，有可能成为治疗阿片成瘾的一个重要靶点。然而，由于实验方法和给药方式不同，这些研究结果不能直接进行比较。目前，无论是 M 胆碱受体拮抗剂在外周注射吗啡诱导的自发活动中的作用，还是 M 胆碱受体亚型的表达在 RMTg 注射吗啡诱发的自发活动中的作用都未被探测过(Steidl, Wasserman, Blaha, & Yeomans, 2017)。今后需要对此进行深入的研究和比较。

5 不足与展望

RMTg 是 LHb 和中脑多巴胺系统的转换器，又是阿片类物质的重要作用靶点，所以它在奖赏环路和阿片成瘾中起关键作用，是两者的中间调节器。深入探讨这一区域，有助于揭示阿片成瘾的神经机制。虽然近年来对该领域的研究已经取得不少成果，但是仍有一些问题需要关注和解决。

首先，目前大多数的研究聚焦于正性奖赏环路(尤其是 VTA-伏隔核通路)，而对负性奖赏环路的研究仍不充分。LHb-RMTg-VTA 负性奖赏通路可以抑制中脑多巴胺能神经元的活性，降低奖赏效应。所以，刺激 LHb-RMTg 这一通路极有可能解除阿片类物质对 RMTg GABA 能神经元的抑制作用，即抑制阿片奖赏效应，最终达到治疗效果。采用深部脑刺激(deep brain stimulation)技术的动物研究已经验证，高低频交替刺激 LHb 可以减弱大鼠的可卡因觅药行为(Friedman et al., 2010)。今后的研究可以使用此项技术直接激活 RMTg 或 LHb-RMTg 通路，深入考察其对阿片成瘾的抑制作用。此外，这项技术是否适合作为人类药物成瘾的治疗手段，值得进一步探讨。

其次，关于 RMTg 调控中脑边缘多巴胺系统的研究多集中在啮齿类和灵长类动物，是否同样的效应也出现在人类中还有待证实。此外，RMTg 是加工厌恶信息和诱导回避行为的主要脑区，但并非唯一脑区。所以，深入探究相关通路，更为全面地了解 RMTg 在调节奖赏和厌恶神经环路中发挥的作用是必要的。还有研究发现激活 RMTg 可以促进觅药行为的消退。Huff 和 LaLumiere (2015)在消退训练前或训练后，向大鼠的 RMTg 中注射谷氨酸 AMPA 受体正向变构调节剂 PEPA，发现促进了消退学习的保持。之所以选择 PEPA 是因为它本身不会直接激活谷氨酸受体，而且它还只允许内源性的谷氨酸激活受体。在消退训练之后失活 RMTg，大鼠自身给药的压杆量增加。这说明 RMTg 可能是弱化觅药动机和促进消退的重要脑区。未来需要深入探讨这一作用，有助于我们了解成瘾药物戒断和复吸的神经机制。

最后，关于 RMTg 在阿片类物质戒断中的作用的研究还较少，结果多是通过电生理学和光遗传学方法测得。虽然发现纳洛酮催促吗啡戒断使 RMTg GABA 能神经元恢复对多巴胺系统的抑制作用，但对戒断后的情绪和行为还未进行具体研究。慢性戒断并没有恢复这些神经元的活性，戒断后的负性情绪可能与 RMTg 密切相关，未来的研究可以关注这一方向。近年来的研究发现，胆碱类物质作用于 RMTg 中的 M 胆碱受体可以抑制吗啡诱导的自发活动(Wasserman et al., 2016; Wasserman et al., 2013)，这有可能成为治疗阿片

成瘾的突破口。然而, M 胆碱受体与 RMTg GABA 能神经元的具体作用机制尚不清楚。胆碱类物质对 RMTg GABA 能神经元的激活作用为什么强于阿片类物质对它们的抑制作用? RMTg 中是否还存在其他 M 胆碱受体亚型(例如 M_1 或 M_2)? 这些问题目前仍无法解答, 所以今后还需要进一步探讨。

参考文献

Adamantidis, A. R., Tsai, H-C., Boutrel, B., Zhang, F., Stuber, G. D., Budygin, E. A., … de Lecea, L. (2011). Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience, 31*(30), 10829−10835.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Balcita-Pedicino, J. J., Omelchenko, N., Bell, R., & Sesack, S. R. (2015). The inhibitory influence of the lateral habenula on midbrain dopamine cells: Ultrastructural evidence for indirect mediation via the rostromedial mesopontine tegmental nucleus. *Journal of Comparative Neurology, 519*(6), 1143−1164.

Bourdy, R., & Barrot, M. (2012). A new control center for dopaminergic systems: Pulling the VTA by the tail. *Trends in Neurosciences, 35*(11), 681−690.

Bowers, M. S., Chen, B. T., & Bonci, A. (2010). AMPA receptor synaptic plasticity induced by psychostimulants: The past, present, and therapeutic future. *Neuron, 67*(1), 11−24.

Brown, P. L., Palacorolla, H., Brady, D., Riegger, K., Elmer, G. I., & Shepard, P. D. (2017). Habenula-induced inhibition of midbrain dopamine neurons is diminished by lesions of the rostromedial tegmental nucleus. *The Journal of Neuroscience, 37*(1), 217−225.

Fields, H. L., & Margolis, E. B. (2015). Understanding opioid reward. *Trends in Neurosciences, 38*(4), 217−225.

Friedman, A., Lax, E., Dikshtein, Y., Abraham, L., Flaumenhaft, Y., Sudai, E., … Yadid, G. (2010). Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior. *Neuropharmacology, 59*(6), 452−459.

Gysling, K., & Wang, R. Y. (1983). Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Research, 277*(1), 119−127.

Haber, S. N., & Knutson, B. (2009). The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology, 35*, 4−26.

Hong, S., & Hikosaka, O. (2008). The globus pallidus sends reward-related signals to the lateral habenula. *Neuron, 60*(4), 720−729.

Hong, S., Jhou, T. C., Smith, M., Saleem, K. S., & Hikosaka, O. (2011). Negative reward signals from lateral habenula to dopamine neurons are mediated by rostromedial tegmental nucleus in primates. *The Journal of Neuroscience, 31*(32), 11457−11471.

Huff, M. L., & LaLumiere, R. T. (2015). The rostromedial tegmental nucleus modulates behavioral inhibition following cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology, 40*(4), 861−873.

Ikemoto, S., & Bonci, A. (2014). Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology, 76*(Part B), 329−341.

Jalabert, M., Bourdy, R., Courtin, J., Veinante, P., Manzoni, O. J., Barrot, M., & Georges, F. (2011). Neuronal circuits underlying acute morphine action on dopamine neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*(39), 16446−16450.

Jennings, J. H., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Ung, R. L., Pleil, K. E., Kash, T. L., & Stuber, G. D. (2013). Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature, 496*(7444), 224−228.

Jhou, T. C., Fields, H. L., Baxter, M. G., Saper, C. B., & Holland, P. C. (2009). The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron, 61*(5), 786−800.

Jhou, T. C., Geisler, S., Marinelli, M., Degarmo, B. A., & Zahm, D. S. (2009). The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: A structure targeted by the lateral habenula that projects to the ventral tegmental area of Tsai and substantia nigra compacta. *Journal of Comparative Neurology, 513*(6), 566−596.

Jhou, T. C., Good, C. H., Rowley, C. S., Xu, S-P., Wang, H., Burnham, N. W., … Ikemoto, S. (2013). Cocaine drives aversive conditioning via delayed activation of dopamine-responsive habenular and midbrain pathways. *The Journal of Neuroscience, 33*(17), 7501−7512.

Ji, H., & Shepard, P. D. (2007). Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA (A) receptor-mediated mechanism. *The Journal of Neuroscience, 27*(26), 6923−6930.

Johnson, L. R., Aylward, R. L. M., Hussain, Z., & Totterdell, S. (1994). Input from the amygdala to the rat nucleus accumbens: Its relationship with tyrosine hydroxylase immunoreactivity and identified neurons. *Neuroscience, 61*(4), 851−865.

Johnson, S. W., & North, R. A. (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons.

The Journal of Neuroscience, 12(2), 483−488.

Juarez, B., & Han, M-H. (2016). Diversity of dopaminergic neural circuits in response to drug exposure. *Neuropsychopharmacology, 41*(10), 2424−2446.

Kaufling, J., & Aston-Jones, G. (2015). Persistent adaptations in afferents to ventral tegmental dopamine neurons after opiate withdrawal. *The Journal of Neuroscience, 35*(28), 10290−10303.

Kaufling, J., Veinante, P., Pawlowski, S. A., Freund-Mercier, M-J., & Barrot, M. (2009). Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. *The Journal of Comparative Neurology, 513*(6), 597−621.

Kotecki, L., Hearing, M., McCall, N. M., de Velasco, E. M. F., Pravetoni, M., Arora, D., … Wickman, K. (2015). GIRK channels modulate opioid-induced motor activity in a cell type- and subunit-dependent manner. *The Journal of Neuroscience, 35*(18), 7131−7142.

Lammel, S., Hetzel, A., Häckel, O., Jones, I., Liss, B., & Roeper, J. (2008). Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron, 57*(5), 760−773.

Lammel, S., Ion, D. I., Roeper, J., & Malenka, R. C. (2011). Projection-Specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron, 70*(5), 855−862.

Lammel, S., Lim, B. K., Ran, C., Huang, K. W., Betley, M. J., Tye, K. M., … Malenka, R. C. (2012). Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature, 491*(7423), 212−217.

Lavezzi, H. N., & Zahm, D. S. (2011). The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: An integrative modulator of the reward system. *Basal Ganglia, 1*(4), 191−200.

Lecca, S., Melis, M., Luchicchi, A., Ennas, M. G., Castelli, M. P., Muntoni, A. L., & Pistis, M. (2011). Effects of drugs of abuse on putative rostromedial tegmental neurons, inhibitory afferents to midbrain dopamine cells. *Neuropsychopharmacology, 36*(3), 589−602.

Lecca, S., Melis, M., Luchicchi, A., Muntoni, A. L., & Pistis, M. (2012). Inhibitory inputs from rostromedial tegmental neurons regulate spontaneous activity of midbrain dopamine cells and their responses to drugs of abuse. *Neuropsychopharmacology, 37*(5), 1164−1176.

Lobb, C. J., Wilson, C. J., & Paladini, C. A. (2010). A dynamic role for GABA receptors on the firing pattern of midbrain dopaminergic neurons. *J Neurophysiol, 104*(1), 403−413.

Matsui, A., Jarvie, B. C., Robinson, B. G., Hentges, S. T., & Williams, J. T. (2014). Separate GABA afferents to dopamine neurons mediate acute action of opioids, development of tolerance, and expression of withdrawal. *Neuron, 82*(6), 1346−1356.

Matsui, A., & Williams, J. T. (2011). Opioid-Sensitive GABA inputs from rostromedial tegmental nucleus synapse onto midbrain dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience, 31*(48), 17729−17735.

Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature, 447*(7148), 1111−1115.

Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature, 459*(7248), 837−841.

Miesenböck, G. (2009). The optogenetic catechism. *Science, 326*(5951), 395−399.

Paladini, C. A., Celada, P., & Tepper, J. M. (1999). Striatal, pallidal, and pars reticulata evoked inhibition of nigrostriatal dopaminergic neurons is mediated by $GABA_A$ receptors in vivo. *Neuroscience, 89*(3), 799−812.

Petzel, A., Bernard, R., Poller, W. C., & Veh, R. W. (2017). Anterior and posterior parts of the rat ventral tegmental area and the rostromedial tegmental nucleus receive topographically distinct afferents from the lateral habenular complex. *The Journal of Comparative neurology, 525*(10), 2310−2327.

Pignatelli, M., & Bonci, A. (2015). Role of dopamine neurons in reward and aversion: A synaptic plasticity perspective. *Neuron, 86*(5), 1145−1157.

Rezayof, A., Nazari-Serenjeh, F., Zarrindast, M-R., Sepehri, H., & Delphi, L. (2007). Morphine-induced place preference: Involvement of cholinergic receptors of the ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology, 562*(1-2), 92−102.

Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience, 14*(9), 609−625.

Sánchez-Catalán, M. J., Faivre, F., Yalcin, I., Muller, M. A., Massotte, D., Majchrzak, M., & Barrot, M. (2017). Response of the tail of the ventral tegmental area to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology, 42*(3), 638−648.

Salas, R., Baldwin, P., de Biasi, M., & Montague, P. R. (2010). BOLD responses to negative reward prediction errors in human habenula. *Frontiers in Human Neuroscience, 4*, 36. doi:10.3389/fnhum.2010.00036

Sanchez-Catalan, M. J., Kaufling, J., Georges, F., Veinante, P., & Barrot, M. (2014). The antero-posterior heterogeneity of the ventral tegmental area. *Neuroscience, 282*, 198−216.

Stamatakis, A. M., Jennings, J. H., Ung, R. L., Blair, G. A., Weinberg, R. J., Neve, R. L., … Stuber, G. D. (2013). A unique population of ventral tegmental area neurons

inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron, 80*(4), 1039−1053.

Stamatakis, A. M., & Stuber, G. D. (2012). Activation of lateral habenula inputs to the ventral midbrain promotes behavioral avoidance. *Nature Neuroscience, 15*(8), 1105−1107.

Steffensen, S. C., Svingos, A. L., Pickel, V. M., & Henriksen, S. J. (1998). Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience, 18*(19), 8003-8015.

Steidl, S., Dhillon, E. S., Sharma, N., & Ludwig, J. (2017). Muscarinic cholinergic receptor antagonists in the VTA and RMTg have opposite effects on morphine-induced locomotion in mice. *Behavioural Brain Research, 323*, 111−116.

Steidl, S., Miller, A. D., Blaha, C. D., & Yeomans, J. S. (2011). M5 muscarinic receptors mediate striatal dopamine activation by ventral tegmental morphine and pedunculopontine stimulation in mice. *PLoS ONE, 6*(11), e27538.

Steidl, S., Myal, S., & Wise, R. A. (2015). Supplemental morphine infusion into the posterior ventral tegmentum extends the satiating effects of self-administered intravenous heroin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 134*, 1−5.

Steidl, S., Wasserman, D. I., Blaha, C. D., & Yeomans, J. S. (2017). Opioid-induced rewards, locomotion, and dopamine activation: A proposed model for control by mesopontine and rostromedial tegmental neurons. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 83*, 72−82.

Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature Neuroscience, 16*(7), 966−973.

Wasserman, D. I., Tan, J. M. J., Kim, J. C., & Yeomans, J. S. (2016). Muscarinic control of rostromedial tegmental nucleus GABA neurons and morphine-induced locomotion. *European Journal of Neuroscience, 44*(1), 1761−1770.

Wasserman, D. I., Wang, H. G., Rashid, A. J., Josselyn, S. A., & Yeomans, J. S. (2013). Cholinergic control of morphine-induced locomotion in rostromedial tegmental nucleus versus ventral tegmental area sites. *European Journal of Neuroscience, 38*(5), 2774−2785.

World Health Organ. (2010). *ATLAS on substance use (2010): Resources for the prevention and treatment of substance use disorders.* World Health Organ, Geneva.

Reward circuits and opioid addiction: The moderating effect of the rostromedial tegmental nucleus

WU Jing[1]; CUI Ruisi[1]; SUN Cuicui[2]; LI Xinwang[1]

([1] *School of Psychology, Capital Normal University, Beijing* 100037, *China*)

([2] *School of Psychology, Central China Normal University, Wuhan* 430079, *China*)

Abstract: The rostromedial tegmental nucleus (RMTg) is located caudally to the ventral tegmental area (VTA), which is rich in inhibitory γ-aminobutyric acid (GABAergic) neurons. The RMTg is an integrative modulator of the mesolimbic dopamine system. Its GABAergic neurons receive input from the lateral habenula (LHb) and then project to VTA dopaminergic neurons, which inhibits the release of dopamine. These three brain areas are an important part of the reward circuit, in which the RMTg plays a particularly important role in reward circuits activated by opioids. GABA neurons in the RMTg are strongly inhibited by opioids, and this is followed by disinhibition of VTA dopaminergic neurons, which activates the reward system. Therefore, the RMTg is a potentially important target for the treatment of drug addiction (especially opioid addiction). Furthermore, cholinergic feedback to the RMTg, acting on muscarinic receptors, can be inhibitory for an opioid-induced reward effect. Future studies should further explore the negative reward circuit regulated by the RMTg, which is of great significance for weakening drug-seeking motivation and promoting extinction and withdrawal.

Key words: reward circuits; rostromedial tegmental nucleus; GABAergic neurons; lateral habenula; opioid addiction